

Rx



Pharmaceuticals

WHO-GMP

## Trinopast® 150

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

**Đề xa tâm tay trẻ em**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

**THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:** Mỗi viên nang cứng chứa:

**Thành phần hoạt chất:** Pregabalin..... 150 mg

**Thành phần tá dược:** Lactose monohydrate (Flowlac 100), maize starch, talc, nang số 00 – màu xanh (gelatin, sodium lauryl sulphate, titanium dioxide).

### DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng.

Viên nang cứng, cỡ nang số 00, nắp nang và thân nang màu xanh, bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng ngà.

### CHỈ ĐỊNH

#### *Đau thần kinh*

Trinopast 150 được chỉ định trong điều trị đau thần kinh ngoại biên và trung ương ở người lớn.

#### *Động kinh*

Trinopast 150 được chỉ định là liệu pháp bổ trợ trong điều trị động kinh cục bộ ở người lớn kèm hoặc không kèm động kinh toàn thể hoá thứ phát.

#### *Rối loạn lo âu lan tỏa (GAD)*

Trinopast 150 được chỉ định điều trị rối loạn lo âu lan tỏa ở người lớn.

#### *Đau cơ xơ hoá*

Trinopast 150 được chỉ định để điều trị chứng đau cơ xơ hóa (fibromyalgia).

### LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

**Liều dùng:** Khoảng liều dùng từ 150 – 600 mg mỗi ngày được chia thành 2 – 3 lần.

#### *Đau thần kinh*

Điều trị với pregabalin có thể bắt đầu với liều 150 mg mỗi ngày, chia thành 2 – 3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng lên 300 mg/ngày sau khoảng thời gian 3 – 7 ngày, và nếu cần, có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau khoảng 7 ngày điều trị thêm.

#### *Động kinh*

Có thể bắt đầu điều trị bằng pregabalin với liều 150 mg mỗi ngày, chia thành 2 – 3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng lên 300 mg/ngày sau 1 tuần. Có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

#### *Rối loạn lo âu lan tỏa*

Khoảng liều dùng từ 150 mg – 600 mg mỗi ngày được chia thành 2 – 3 lần. Cần thường xuyên đánh giá lại nhu cầu điều trị.

Có thể bắt đầu điều trị bằng pregabalin với liều 150 mg/ngày. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều tới 300 mg/ngày sau 1 tuần điều trị. Sau khi điều trị thêm 1 tuần, liều dùng có thể tăng lên 450 mg/ngày. Có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

**Đau cơ xơ hoá**

Liều khuyến cáo của pregabalin cho bệnh đau cơ xơ hóa là 300 mg – 450 mg mỗi ngày. Nên khởi đầu với liều 75 mg x 2 lần/ngày (tức 150 mg/ngày). Liều này có thể tăng lên đến 150 mg x 2 lần/ngày (tức 300 mg/ngày) trong vòng 1 tuần tùy theo hiệu quả và khả năng dung nạp. Bệnh nhân không có đáp ứng đầy đủ với liều 300 mg/ngày có thể tăng lên liều 225 mg x 2 lần/ngày (tức 450 mg/ngày). Mặc dù pregabalin đã được nghiên cứu ở liều 600 mg/ngày, nhưng không có bằng chứng nào cho thấy liều này mang lại hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp tốt hơn. Do các phản ứng bất lợi phụ thuộc vào liều, không nên điều trị với liều trên 450 mg/ngày.

**Ngưng sử dụng pregabalin**

Theo thực hành lâm sàng hiện hành, nếu phải ngưng dùng pregabalin, cần giảm liều từ từ trong thời gian tối thiểu là 1 tuần (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc).

**Bệnh nhân suy thận**

Pregabalin được đào thải khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu qua thận ở dạng không chuyển hoá. Vì độ thanh thải của pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine (xem phần Dược động học), việc giảm liều ở các bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương cần được cá nhân hoá theo độ thanh thải của creatinine (CL<sub>cr</sub>), như được nêu trong Bảng 1 và được xác định bởi công thức sau:

$$CL_{cr} \text{ (ml/phút)} = \frac{1,23 \times \{140 - \text{tuổi (năm)}\} \times \text{cân nặng (kg)}}{\text{Creatinine huyết trong } (\mu\text{mol/l)}} \text{ (x 0,85 đối với bệnh nhân nữ)}$$

Pregabalin được loại trừ hiệu quả khỏi huyết tương bằng chạy thận nhân tạo (50% hoạt chất trong 4 giờ). Đối với bệnh nhân chạy thận nhân tạo, liều hàng ngày của pregabalin nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận. Ngoài liều dùng hàng ngày, bệnh nhân nên dùng thêm một liều bổ sung ngay sau mỗi 4 tiếng chạy thận nhân tạo (xem bảng 1).

**Bảng 1. Điều chỉnh liều pregabalin theo chức năng thận**

Độ thanh thải Creatinine (CL <sub>cr</sub> ) (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày *		Chế độ liều dùng
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	BID hoặc TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID hoặc TID
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	1 lần/ngày hoặc BID
< 15	25	75	1 lần/ngày
<b>Liều bổ sung sau khi chạy thận nhân tạo (mg)</b>			
-	25	100	Đơn liều **

*Chú thích:* BID = chia thành 2 liều/ngày.

TID = chia thành 3 liều/ngày.

\* Tổng liều hàng ngày (mg/ngày) cần được chia như chỉ định theo chế độ liều dùng để cung cấp số mg/liều.

\*\* Liều bổ sung là liều đơn thêm vào.

**Bệnh nhân suy gan**

Không cần chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan (xem phần Dược động học).

### **Trẻ em và thiếu niên (12 – 17 tuổi)**

Sự an toàn và hiệu quả của pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thiếu niên (12 đến 17 tuổi) chưa được thiết lập. Các dữ liệu hiện có được mô tả trong phần Tác dụng không mong muốn của thuốc, Dược lực học, Dược động học nhưng không có khuyến cáo về liều dùng nào được đề ra.

### **Người cao tuổi**

Người cao tuổi có thể cần giảm liều pregabalin do suy giảm chức năng thận (xem phần Dược động học).

### **Cách dùng**

Trinopast 150 có thể được uống kèm hoặc không kèm với thức ăn.

Trinopast 150 chỉ dùng đường uống.

## **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

## **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

### **Bệnh nhân đái tháo đường**

Theo thực hành lâm sàng hiện hành, một số bệnh nhân đái tháo đường tăng cân khi dùng pregabalin có thể cần điều chỉnh việc sử dụng các thuốc hạ đường huyết.

### **Các phản ứng quá mẫn**

Sau khi lưu hành thuốc, đã có những báo cáo của các phản ứng quá mẫn, bao gồm các trường hợp phù mạch. Cần ngưng sử dụng pregabalin ngay nếu xuất hiện các triệu chứng của phù mạch, như phù mắt, phù quanh miệng hoặc phù đường hô hấp trên.

### **Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da**

Phản ứng có hại nghiêm trọng trên da (SCARs) gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) có thể đe dọa đến tính mạng và gây tử vong. Hiếm có báo cáo về các phản ứng này khi điều trị với pregabalin. Khi kê đơn nên tư vấn bệnh nhân về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu xuất hiện dấu hiệu, triệu chứng của những phản ứng này, cần ngưng sử dụng pregabalin ngay và cân nhắc điều trị thay thế phù hợp.

### **Chóng mặt, buồn ngủ, mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tinh thần**

Điều trị bằng pregabalin thường gây chóng mặt và buồn ngủ, làm tăng khả năng xảy ra chấn thương do tai nạn (té ngã) ở người cao tuổi. Đã có các báo cáo sau lưu hành về sự mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tinh thần. Vì vậy, cần khuyến bệnh nhân thận trọng cho đến khi quen với các phản ứng tiềm ẩn của thuốc.

### **Ảnh hưởng thị giác**

Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị với pregabalin được báo cáo có tầm nhìn mờ lớn hơn so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược, phần lớn các trường hợp được giải quyết khi tiếp tục dùng thuốc. Trong các nghiên cứu lâm sàng về thử nghiệm nhãn khoa được thực hiện, tỷ lệ suy giảm thị lực, thay đổi tầm nhìn ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng pregabalin lớn hơn so với nhóm bệnh nhân dùng giả dược, tỷ lệ thay đổi khi soi đáy mắt cao hơn so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược (xem phần Dược lực học).

Các phản ứng có hại về thị giác cũng được báo cáo sau khi lưu hành thuốc, bao gồm mất thị lực, nhìn mờ hoặc những thay đổi khác về thị lực, nhiều trường hợp trong đó chỉ thoáng qua.

Ngưng sử dụng pregabalin có thể giải quyết hoặc cải thiện các triệu chứng thị lực này.

### **Suy thận**

Nhiều trường hợp suy thận được báo cáo và trong một số trường hợp hồi phục chức năng thận sau khi ngưng sử dụng pregabalin.

#### **Ngưng sử dụng đồng thời các thuốc chống động kinh**

Không có đủ dữ liệu về việc ngưng sử dụng đồng thời các thuốc chống động kinh. Khi đã kiểm soát cơn động kinh với pregabalin trong điều trị phối hợp, cần xem xét để đạt được đơn trị liệu với pregabalin.

#### **Suy tim sung huyết**

Đã có báo cáo sau lưu hành thuốc về suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân sử dụng pregabalin. Các phản ứng này hầu hết được thấy ở bệnh nhân lớn tuổi bị tổn thương tim mạch khi điều trị với pregabalin trong chỉ định thần kinh. Nên thận trọng khi sử dụng pregabalin ở những bệnh nhân này. Việc ngưng sử dụng pregabalin có thể giải quyết được các phản ứng này.

#### **Điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tuỷ sống**

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tuỷ sống, tỷ lệ các phản ứng có hại nói chung, phản ứng có hại của hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là hội chứng ngủ gà tăng lên. Đây có thể là một phản ứng phụ do sử dụng đồng thời các thuốc khác (như thuốc chống co cứng). Nên cân nhắc khi kê pregabalin trong tình trạng này.

#### **Suy hô hấp**

Có báo cáo về sự suy hô hấp nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng pregabalin. Những bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, có bệnh lý hô hấp hoặc thần kinh, suy thận, sử dụng đồng thời các thuốc ức chế thần kinh trung ương và người cao tuổi có nguy cơ cao xảy ra phản ứng có hại này. Việc chỉnh liều có thể cần thiết ở những bệnh nhân này (*xem phần Liều dùng, cách dùng*).

#### **Ý định và hành vi tự tử**

Ý định và hành vi tự tử được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với thuốc chống động kinh trong một vài chỉ định. Một phân tích tổng hợp từ những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược của thuốc chống động kinh cho thấy có nguy cơ tăng nhẹ về ý định và hành vi tự tử. Cơ chế của nguy cơ này chưa biết.

Các trường hợp có ý định và hành vi tự tử đã được quan sát thấy ở các bệnh nhân điều trị bằng pregabalin trong các báo cáo sau lưu hành (*xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Một nghiên cứu dịch tễ học sử dụng thiết kế nghiên cứu tự kiểm soát (so sánh các thời kỳ điều trị và thời kỳ không điều trị của một đối tượng) cho thấy bằng chứng của sự tăng nguy cơ khởi phát hành vi tự tử và tử vong do tự tử ở các bệnh nhân điều trị với pregabalin.

Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên tìm đến tư vấn y tế khi xuất hiện các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử. Bệnh nhân nên được theo dõi về các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử và cần có hướng điều trị thích hợp. Ngưng điều trị với pregabalin có thể được cân nhắc trong các trường hợp có ý định và hành vi tự tử.

#### **Suy giảm chức năng đường tiêu hoá dưới**

Đã có báo cáo sau lưu hành về các trường hợp liên quan đến việc suy giảm chức năng đường tiêu hoá dưới (như tắc ruột, liệt ruột, táo bón) khi sử dụng đồng thời pregabalin với các thuốc gây táo bón (như các thuốc giảm đau opioid). Cần có phương pháp ngăn ngừa táo bón khi sử dụng đồng thời pregabalin và opioid (đặc biệt ở phụ nữ và người cao tuổi).

#### **Sử dụng đồng thời với các thuốc opioid**

Cần thận trọng khi chỉ định đồng thời pregabalin với các thuốc opioid do có nguy cơ ức chế thần kinh trung ương (*xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc*). Trong một nghiên cứu bệnh chứng ở những người sử dụng opioid, những bệnh nhân sử dụng đồng thời pregabalin với một

thuốc opioid có nguy cơ tử vong liên quan đến opioid cao hơn so với người chỉ sử dụng opioid (tỉ số odds hiệu chỉnh [aOR], 1,68 [95% CI; 1,19 – 2,36]). Nguy cơ này được quan sát từ việc sử dụng pregabalin liều thấp ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95% CI; 1,04 – 2,22]) và nguy cơ tăng lên khi sử dụng liều cao ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

### **Dùng sai, lạm dụng và phụ thuộc thuốc**

Pregabalin có thể gây phụ thuộc thuốc, điều này có thể xảy ra ở các liều điều trị. Các trường hợp hợp dùng sai, lạm dụng và phụ thuộc thuốc đã được báo cáo. Những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc có thể có nguy cơ cao hơn đối với việc dùng sai, lạm dụng và phụ thuộc pregabalin, nên dùng pregabalin thận trọng ở những bệnh nhân này. Trước khi kê đơn thuốc pregabalin, nên cân nhắc, đánh giá cẩn trọng nguy cơ của bệnh nhân đối với việc dùng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc.

Nên theo dõi các bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin các triệu chứng dùng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc như sự tăng dung nạp thuốc, tăng liều, hành vi tìm kiếm thuốc.

### **Triệu chứng cai thuốc**

Sau khi ngưng điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, triệu chứng cai thuốc được quan sát thấy ở một vài bệnh nhân. Các triệu chứng được nhắc đến gồm: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, co giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Sự xuất hiện các triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng sử dụng pregabalin có thể cho thấy sự phụ thuộc vào thuốc (*xem phần Tác dụng không mong muốn của thuốc*). Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng này khi bắt đầu điều trị. Nếu nên ngừng sử dụng pregabalin, nên thực hiện dần dần trong tối thiểu 1 tuần mà không phụ thuộc vào chỉ định (*xem phần Liều dùng, cách dùng*).

Co giật, bao gồm trạng thái động kinh và co giật toàn thân, có thể xảy ra trong quá trình sử dụng hoặc sau khi ngưng sử dụng pregabalin trong thời gian ngắn.

Liên quan đến việc ngưng điều trị với pregabalin trong thời gian dài, dữ liệu cho thấy tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều dùng

### **Bệnh não**

Các trường hợp mắc bệnh não đã được báo cáo, chủ yếu những bệnh nhân có bệnh lý nền có thể dẫn đến bệnh não.

### **Phụ nữ có khả năng mang thai/ Tránh thai**

Việc sử dụng Trinopast 150 ở 3 tháng đầu thai kỳ có thể gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng ở thai nhi. Pregabalin không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích của người mẹ lớn hơn rủi ro tiềm ẩn của thai nhi. Phụ nữ có khả năng mang thai cần sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả khi đang điều trị bằng pregabalin (*xem phần Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú*).

### **Hàm lượng natri**

Sản phẩm có chứa ít hơn 1 mmol (23 mg) natri trong một viên nang cứng. Những bệnh nhân có chế độ ăn ít natri có thể được thông báo rằng thuốc này về cơ bản không chứa natri.

### **Không dung nạp Lactose**

Thuốc này có chứa lactose monohydrate. Các bệnh nhân có những vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này

## **SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

Phụ nữ có khả năng có thai phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị với pregabalin (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:**

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản.

Pregabalin đi qua nhau thai ở chuột (*xem phần Dược động học*) và có thể đi qua nhau thai ở người.

#### *Các dị tật bẩm sinh nặng*

Dữ liệu từ một nghiên cứu quan sát ở Bắc Âu trên hơn 2700 phụ nữ có thai sử dụng pregabalin trong 3 tháng đầu thai kỳ cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng (MCM) ở nhóm trẻ em (còn sống hoặc chết lưu) có tiếp xúc với pregabalin cao hơn so với nhóm không tiếp xúc với pregabalin (5,9% so với 4,1%).

Nguy cơ MCM ở nhóm trẻ em tiếp xúc với pregabalin trong 3 tháng đầu thai kỳ cao hơn một chút so với nhóm không tiếp xúc (tỉ lệ hiện mắc hiệu chỉnh và khoảng tin cậy 95%: 1,14 (0,96-1,35)), so với nhóm tiếp xúc với lamotrigine (1,29 (1,01-1,65) hoặc duloxetine (1,39 (1,07-1,82)).

Phân tích các dị tật cụ thể cho thấy nguy cơ dị tật cao trên hệ thần kinh, mắt, hờ hàm ếch, dị tật đường tiết niệu và dị tật bộ phận sinh dục, nhưng số lượng ít và ước tính không chính xác.

Không nên dùng Trinopast 150 khi đang mang thai nếu không thực sự cần thiết và chỉ dùng nếu lợi ích mang lại cho người mẹ lớn hơn rủi ro tiềm ẩn với thai nhi.

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:**

Pregabalin được bài tiết qua sữa mẹ (*xem phần Dược động học*). Chưa rõ ảnh hưởng của pregabalin trên trẻ sơ sinh/nhũ nhi. Cần đưa ra quyết định ngưng cho con bú hoặc ngưng pregabalin dựa trên lợi ích của sữa mẹ đối với trẻ hay lợi ích điều trị đối với người mẹ.

### **Khả năng sinh sản:**

Không có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của pregabalin lên khả năng sinh sản của phụ nữ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng đánh giá ảnh hưởng của pregabalin lên khả năng di chuyển của tinh trùng, nam giới khỏe mạnh đã được dùng pregabalin ở liều 600 mg/ngày. Sau 3 tháng điều trị, không có ảnh hưởng trên khả năng di chuyển của tinh trùng.

Nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở chuột cống cái đã cho thấy có tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở chuột cống đực đã cho thấy có tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản và ảnh hưởng đến sự phát triển. Chưa biết sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này.

### **ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC**

Trinopast 150 có thể có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc do gây chóng mặt và buồn ngủ. Do vậy, bệnh nhân được khuyên không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia các hoạt động tiềm ẩn nguy hiểm khác cho đến khi xác định được thuốc có ảnh hưởng đến việc thực hiện các hoạt động này hay không.

### **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**

#### **Tương tác thuốc**

Do pregabalin được đào thải chủ yếu qua nước tiểu ở dạng không chuyển hoá, trải qua sự chuyển hoá không đáng kể ở người (< 2% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chuyển hoá), không ức chế chuyển hoá thuốc *in vitro*, và không gắn kết với protein huyết tương, do đó pregabalin dường như không tạo ra tương tác, hoặc bị tương tác dược động học.

#### *Nghiên cứu in vivo và phân tích dược động học dân số*

Trong các nghiên cứu *in vivo*, không quan sát thấy tương tác dược động học lâm sàng giữa pregabalin với phenytoin, carbamazepine, acid valproic, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone hoặc ethanol. Phân tích dược động học dân số đã chỉ ra rằng các thuốc điều trị đau

thảo đường dùng đường uống, các thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabine và topiramate không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể đến độ thanh thải của pregabalin.

*Thuốc tránh thai đường uống, norethisterone và/hoặc ethinyl oestradiol*

Sử dụng đồng thời pregabalin với các thuốc tránh thai đường uống norethisterone và/hoặc ethinyl oestradiol không ảnh hưởng đến sự ổn định về dược động học của cả hai thuốc.

*Các thuốc ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương*

Pregabalin có thể ảnh hưởng tới tác dụng của ethanol và lorazepam.

Sau khi lưu hành thuốc, đã có các báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở những bệnh nhân dùng pregabalin và opioid và/hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương (CNS) khác. Pregabalin dường như làm tăng thêm rối loạn nhận thức và chức năng vận động thô gây ra bởi oxycodone.

*Tương tác thuốc và người cao tuổi*

Không có các nghiên cứu tương tác dược lực học cụ thể nào được thực hiện ở người cao tuổi tình nguyện. Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

*Suy hô hấp*

Đã có báo cáo về suy hô hấp nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng pregabalin. Bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, bệnh hô hấp hoặc thần kinh, suy thận, sử dụng đồng thời thuốc ức chế thần kinh trung ương và người cao tuổi có thể có nguy cơ cao gặp phải phản ứng bất lợi nghiêm trọng này. Cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này (*xem phần Liều dùng, cách dùng*).

**Tương kỵ thuốc**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

## TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Chương trình thử nghiệm lâm sàng với pregabalin được tiến hành trên hơn 8900 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó trên 5600 người tham gia thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược. Phản ứng có hại được báo cáo thường xuyên nhất là chóng mặt và ngủ gà. Các phản ứng có hại thường ở mức độ nhẹ đến trung bình. Trong tất cả các nghiên cứu có đối chứng, tỷ lệ ngưng thuốc do các phản ứng có hại là 12% ở các bệnh nhân dùng pregabalin và 5% ở các bệnh nhân dùng giả dược. Các phản ứng có hại dẫn đến việc ngưng thuốc nhiều nhất ở nhóm dùng pregabalin là chóng mặt và buồn ngủ.

Dưới đây là tất cả các phản ứng có hại, xảy ra với tỷ lệ cao hơn giả dược và ở nhiều hơn một bệnh nhân, được liệt kê theo phân loại và tần suất (rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ); thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ); ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ); hiếm gặp ( $\geq 1/10000$  đến  $< 1/1000$ ); rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ); chưa rõ (không ước tính được từ dữ liệu có sẵn). Với mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được xếp theo mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Các phản ứng có hại được liệt kê có thể liên quan đến các bệnh nền và/hoặc các thuốc dùng chung.

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tuỷ sống, tỷ lệ các phản ứng có hại nói chung, tác dụng phụ trên thần kinh trung ương, đặc biệt là buồn ngủ tăng lên (*xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo bổ sung sau khi lưu hành được in nghiêng phía dưới.

**Bảng 2: Tác dụng không mong muốn xảy ra trong thử nghiệm lâm sàng**

<b>Hệ cơ quan</b>	<b>Tác dụng không mong muốn</b>
<b>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</b>	
Thường gặp	Viêm mũi - họng
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính
<b>Rối loạn hệ miễn dịch</b>	
Ít gặp	<i>Quá mẫn</i>
Hiếm gặp	<i>Phù mạch, phản ứng dị ứng</i>
<b>Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hoá</b>	
Thường gặp	Tăng sự thèm ăn
Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết
<b>Rối loạn về tâm thần</b>	
Thường gặp	Hung cảm, lú lẫn, ảo kinh, rối loạn định hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục
Ít gặp	Ảo giác, hoang loạn, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, hung cảm, <i>gây hấn</i> , tâm trạng thất thường, rối loạn giải thể nhân cách, khó diễn đạt bằng lời nói, giấc mơ bất thường, tăng ham muốn tình dục, mất khả năng đạt cực khoái, thờ ơ
Hiếm gặp	Mất kiểm chế, hành vi tự tử, ý định tự tử
Chưa rõ	Phụ thuộc thuốc
<b>Rối loạn hệ thần kinh</b>	
Rất thường gặp	Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu
Thường gặp	Mất điều hòa, điều phối bất thường, run, loạn vận ngôn, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, mất tập trung, dị cảm, giảm cảm giác, an thần, rối loạn thăng bằng, ngủ lịm
Ít gặp	Ngất, sững sờ, chứng giật cơ, <i>mất ý thức</i> , tăng hoạt động tâm thần vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run chủ ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, <i>sa sút tinh thần</i> , rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng xúc giác, cảm giác nóng bỏng, mất trí nhớ, <i>khó chịu</i>
Hiếm gặp	<i>Cơ giật</i> , rối loạn khứu giác, giảm vận động cơ, chứng khó đọc, bệnh Parkinson
<b>Rối loạn về mắt</b>	
Thường gặp	Nhìn mờ, song thị
Ít gặp	Mất thị giác ngoại biên, rối loạn thị lực, sung mắt, khiếm khuyết trường thị giác, giảm thị lực, đau mắt, suy nhược, loạn thị, khô mắt, tăng chảy nước mắt, kích ứng mắt
Hiếm gặp	<i>Mất thị lực, viêm giác mạc</i> , nhìn dao động, thay đổi cảm nhận về độ sâu của ảnh, giãn đồng tử, lác mắt, ảnh nhìn bị sáng
<b>Rối loạn về tai và tai trong</b>	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Tăng thính lực
<b>Rối loạn về tim</b>	

<b>Hệ cơ quan</b>	<b>Tác dụng không mong muốn</b>
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, nhịp chậm xoang, <i>suy tim sung huyết</i>
Hiếm gặp	<i>Kéo dài khoảng QT</i> , nhịp nhanh xoang, loạn nhịp xoang
<b>Rối loạn về mạch</b>	
Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng, đỏ bừng, lạnh chân tay
<b>Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất</b>	
Ít gặp	Khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngứa, khô mũi
Hiếm gặp	<i>Phù phổi</i> , tắc nghẽn họng
Chưa rõ tần suất	Suy hô hấp
<b>Rối loạn đường tiêu hoá</b>	
Thường gặp	Buồn nôn, nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, trướng bụng, khô miệng
Ít gặp	Trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm cảm giác ở miệng
Hiếm gặp	Cổ trướng, viêm tụy, <i>sung luồi</i> , khó nuốt
<b>Rối loạn gan mật</b>	
Ít gặp	Tăng men gan (Tăng alanine aminotransferase (ALT) và aspartate aminotransferase (AST))
Hiếm gặp	Vàng da
Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Ít gặp	Phát ban dạng nốt sần, nổi mào đay, tăng tiết mồ hôi, <i>ngứa</i>
Hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, đỏ mồ hôi lạnh
<b>Rối loạn về hệ cơ xương và mô liên kết</b>	
Thường gặp	Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chân tay, co thắt cổ tử cung
Ít gặp	Sung khớp, đau cơ, rung cơ, đau cổ, cứng cơ
Hiếm gặp	Tiêu cơ vân
<b>Rối loạn về thận và đường niệu</b>	
Ít gặp	Tiểu không kiểm soát, bí tiểu
Hiếm gặp	Suy thận, thiếu niệu, bí tiểu
<b>Rối loạn về tuyến vú và hệ sinh sản</b>	
Thường gặp	Rối loạn cương dương
Ít gặp	Rối loạn tinh dịch, chậm xuất tinh, đau bụng kinh, đau vú
Hiếm gặp	Vô kinh, vú tiết dịch, vú to, chứng vú to ở nam giới
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ</b>	
Thường gặp	Phù ngoại vi, phù nề, dáng đi bất thường, té ngã, cảm giác say rượu, cảm giác bất thường, mệt mỏi
Ít gặp	Phù toàn thân, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát nước, lạnh run, suy nhược

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
<b>Thăm khám</b>	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Tăng creatine phosphokinase huyết, tăng đường huyết, giảm số lượng tiểu cầu, tăng creatinine máu, giảm kali máu, giảm cân
Hiếm gặp	Giảm số lượng bạch cầu

Các triệu chứng biến mất sau khi ngưng sử dụng pregabalin ngắn hạn và dài hạn ở một số bệnh nhân. Các phản ứng: mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, co giật, căng thẳng, trầm cảm, có ý định tự tử, đau, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt phụ thuộc vào thể chất. Bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng này trước khi bắt đầu điều trị.

Liên quan đến việc ngưng điều trị pregabalin dài hạn, dữ liệu cho thấy tỷ lệ và độ nghiêm trọng của triệu chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều dùng (*xem phần Liều dùng, cách dùng, Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

### Trẻ em

Dữ liệu an toàn của pregabalin trong 5 nghiên cứu nhi khoa ở những bệnh nhân động kinh cục bộ, kèm hoặc không kèm toàn thể hóa thú phát (nghiên cứu an toàn và hiệu quả trong 12 tuần ở nhóm bệnh nhi từ 4 – 16 tuổi, n=295; nghiên cứu an toàn và hiệu quả trong 14 tuần ở nhóm bệnh nhi từ 1 tháng tuổi đến dưới 4 tuổi, n=175; nghiên cứu dược động học và dung nạp thuốc, n=65; và 2 nghiên cứu an toàn trong 1 năm nhãn mở, n=54 và n=431) là tương đồng so với các nghiên cứu quan sát ở người lớn bị động kinh. Tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu 12 tuần điều trị bằng pregabalin bao gồm ngủ gà, sốt, nhiễm trùng đường hô hấp trên, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân và viêm mũi họng. Tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu 14 tuần điều trị bằng pregabalin là ngủ gà, nhiễm trùng đường hô hấp trên và sốt (*xem phần Liều dùng, cách dùng; Dược lực học và Dược động học*).

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

### Triệu chứng:

Sau khi lưu hành thuốc, các phản ứng có hại thường gặp nhất được quan sát khi sử dụng quá liều pregabalin bao gồm buồn ngủ, tình trạng lú lẫn, kích động và bồn chồn. Ngoài ra còn có động kinh.

Triệu chứng hiếm gặp là hôn mê cũng đã được báo cáo.

### Cách xử trí:

Điều trị quá liều pregabalin cần bao gồm các biện pháp hỗ trợ tổng quát và có thể bao gồm cả thẩm phân máu nếu cần thiết (*xem phần Liều dùng, cách dùng – Bảng 1*).

## DƯỢC LỰC HỌC

**Nhóm dược lý:** Thuốc giảm đau và hạ sốt khác, nhóm Gabapentinoid

**Mã ATC:** N02BF02

Hoạt chất chính, pregabalin, là một chất tương tự như acid gamma-aminobutyric (GABA) [acid (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic].

### Cơ chế tác dụng

Pregabalin gắn với một tiểu đơn vị phụ (protein  $\alpha_2\text{-}\delta$ ) của các kênh calci cảm ứng điện thế trong hệ thống thần kinh trung ương.

**An toàn và hiệu quả trên lâm sàng**

*Đau thần kinh*

Hiệu quả của thuốc đã được chỉ ra từ các nghiên cứu trong bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau thần kinh sau zona, chấn thương tuỷ sống. Hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu trong các mô hình đau thần kinh khác.

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 10 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong tối đa 13 tuần với liều dùng là 2 lần/ngày và tối đa 8 tuần với liều dùng 3 lần/ngày. Nhìn chung, các số liệu về an toàn và hiệu quả của chế độ liều 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong tối đa 12 tuần cho cả chứng đau thần kinh trung ương và ngoại biên, sự giảm cơn đau được quan sát thấy ở tuần 1 và kéo dài trong suốt thời gian điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở chứng đau thần kinh ngoại biên, 35% bệnh nhân điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược đã đạt được mức cải thiện 50% ở điểm đau. Đối với bệnh nhân không bị buồn ngủ, mức cải thiện về điểm đau đó cũng được quan sát thấy ở 33% bệnh nhân điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược. Đối với bệnh nhân từng có buồn ngủ, tỷ lệ đáp ứng là 48% đối với pregabalin và 16% đối với giả dược.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng ở chứng đau thần kinh trung ương, 22% bệnh nhân điều trị với pregabalin và 7% bệnh nhân dùng giả dược đã đạt được mức cải thiện 50% ở điểm đau.

#### *Động kinh*

Pregabalin được nghiên cứu trong 3 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong 12 tuần với liều dùng 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày. Nhìn chung, dữ liệu về an toàn và hiệu quả của các chế độ liều 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Sự giảm tần suất động kinh được quan sát thấy ở tuần thứ nhất.

#### *Trẻ em*

Sự an toàn và hiệu quả của pregabalin trong trị liệu phối hợp ở bệnh nhi bị động kinh dưới 12 tuổi và thiếu niên chưa được thiết lập. Các tác dụng không mong muốn của thuốc quan sát được trong nghiên cứu được động học và dung nạp thuốc thực hiện ở nhóm bệnh nhân từ 3 tháng tuổi đến 16 tuổi (n=65) bị động kinh khởi phát cục bộ tương tự so với ở người lớn. Kết quả của nghiên cứu có đối chứng trong 12 tuần trên 295 bệnh nhi từ 4 đến 16 tuổi và nghiên cứu có đối chứng trong 14 tuần trên 175 bệnh nhi từ 1 tháng tuổi đến dưới 4 tuổi được thực hiện để đánh giá sự an toàn và hiệu quả của pregabalin trong trị liệu phối hợp bệnh động kinh khởi phát cục bộ và 2 nghiên cứu an toàn trong 1 năm nhãn mờ trên lần lượt 54 và 431 bệnh nhi từ 3 tháng tuổi đến 16 tuổi bị động kinh chỉ ra rằng các phản ứng không mong muốn của sốt và nhiễm trùng đường hô hấp trên được quan sát thấy thường xuyên hơn so với những nghiên cứu ở người lớn bị động kinh (*xem phần Liều dùng, cách dùng; Tác dụng không mong muốn của thuốc và Dược động học*).

Trong nghiên cứu 12 tuần có đối chứng giả dược, các bệnh nhi (từ 4 đến 16 tuổi) được uống pregabalin 2,5 mg/kg/ngày (tối đa 150 mg/ngày), pregabalin 10 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày) hoặc giả dược. Tỷ lệ bệnh nhân giảm động kinh khởi phát cục bộ ít nhất 50% so với ban đầu là 40,6% số lượng bệnh sử dụng pregabalin 10 mg/kg/ngày (p=0,0068 so với giả dược); 29,1% bệnh nhân sử dụng pregabalin 2,5 mg/kg/ngày (p=0,2600 so với giả dược) và 22,6% ở bệnh nhân sử dụng giả dược.

Trong nghiên cứu 14 ngày có đối chứng giả dược, các bệnh nhi (từ 1 tháng tuổi đến dưới 4 tuổi) được uống pregabalin 7 mg/kg/ngày, pregabalin 14 mg/kg/ngày hoặc giả dược. Tần suất co giật trung bình 24 giờ tại thời điểm bắt đầu và thời điểm thăm khám cuối cùng là 4,7 và 3,8

đối với pregabalin 7 mg/kg/ngày; 5,4 và 1,4 đối với pregabalin 14 mg/kg/ngày; 2,9 và 2,3 đối với giả dược. Pregabalin 14 mg/kg/ngày làm giảm đáng kể tần suất khởi phát động kinh cục bộ so với giả dược ( $p=0,0223$ ); pregabalin 7 mg/kg/ngày không cho thấy cải thiện so với giả dược. Trong nghiên cứu 12 tuần có đối chứng giả dược trên 219 đối tượng động kinh cơ cứng – co giật toàn thể nguyên phát (PGTC) (từ 5 đến 65 tuổi, trong đó có 66 đối tượng từ 5 đến 16 tuổi) được uống pregabalin 5 mg/kg/ngày (tối đa 300 mg/ngày), 10 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/kg/ngày) hoặc giả dược trong trị liệu phối hợp. Tỷ lệ bệnh nhân giảm PGTC ít nhất 50% lần lượt là 41,3%; 38,9% và 41,7% đối với pregabalin 5 mg/kg/ngày; pregabalin 10 mg/kg/ngày và giả dược.

#### ***Đơn trị liệu (bệnh nhân mới được chẩn đoán)***

Pregabalin được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong 56 tuần với liều dùng 2 lần/ngày. Pregabalin không thua kém lamotrigine dựa trên tiêu chí khởi cơn động kinh trong 6 tháng. Pregabalin và lamotrigine an toàn và dung nạp tốt tương tự nhau.

#### ***Rối loạn lo âu lan tỏa (GAD)***

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 6 thử nghiệm có đối chứng trong khoảng thời gian 4-6 tuần điều trị, một nghiên cứu trên bệnh nhân lớn tuổi trong thời gian 8 tuần và một nghiên cứu ngăn ngừa tái phát dài hạn với giai đoạn ngăn ngừa tái phát mù đôi kéo dài 6 tháng.

Đã quan sát thấy có sự giảm các triệu chứng của GAD theo thang đánh giá độ lo âu Hamilton (HAM-A) trong tuần thứ nhất.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng (thời gian 4-8 tuần điều trị), 52% bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 38% bệnh nhân điều trị bằng giả dược đã đạt mức cải thiện ít nhất là 50% tổng số điểm theo thang đánh giá HAM-A từ lúc bắt đầu điều trị cho tới khi kết thúc điều trị.

Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin có báo cáo nhìn mờ cao hơn so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược, phần lớn các trường hợp được giải quyết khi tiếp tục dùng thuốc. Kiểm tra nhãn khoa (bao gồm kiểm tra thị lực, kiểm tra trường thị giác và kiểm tra đáy mắt giãn đồng tử) được thực hiện trên hơn 3600 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Ở những bệnh nhân này, thị lực giảm ở 6,5% bệnh nhân dùng pregabalin và 4,8% bệnh nhân dùng giả dược. Thay đổi trường thị giác được phát hiện ở 12,4% bệnh nhân dùng pregabalin và 11,7% bệnh nhân dùng giả dược. Thay đổi khi soi đáy mắt được quan sát thấy ở 1,7% bệnh nhân dùng pregabalin và 2,1% bệnh nhân dùng giả dược.

### **DƯỢC ĐỘNG HỌC**

Dược động học ổn định của pregabalin là tương tự nhau trên những người tình nguyện khỏe mạnh, các bệnh nhân động kinh đang dùng thuốc chống động kinh và bệnh nhân đau mạn tính.

#### ***Hấp thu***

Pregabalin được hấp thu nhanh chóng khi uống lúc đói, đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương trong vòng 1 giờ sau khi dùng cả liều đơn và liều đa. Ước tính sinh khả dụng đường uống của pregabalin là  $\geq 90\%$  và không phụ thuộc vào liều dùng. Khi sử dụng nhắc lại, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ. Tỷ lệ hấp thu của pregabalin giảm khi dùng chung với thức ăn dẫn đến giảm  $C_{max}$  khoảng 25-30% và làm chậm  $t_{max}$  khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, dùng pregabalin chung với thức ăn không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể đến mức độ hấp thu pregabalin.

#### ***Phân bố***

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, pregabalin có đi qua hàng rào máu não ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ. Pregabalin qua được nhau thai ở chuột cống và có trong sữa của chuột cống đang

cho con bú. Ở người, thể tích phân bố biểu kiến của pregabalin sau khi dùng đường uống là khoảng 0,56 l/kg. Pregabalin không gắn với protein huyết tương.

#### **Chuyển hoá**

Pregabalin chuyển hóa không đáng kể ở người. Sau khi dùng pregabalin có đánh dấu phóng xạ, khoảng 98% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu là pregabalin không chuyển hoá. Dẫn xuất N-methyl hóa của pregabalin, chất chuyển hóa chính của pregabalin, được tìm thấy trong nước tiểu, chiếm 0,9% liều dùng. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không có sự chuyển đổi đồng phân S-enantiomer của pregabalin thành R-enantiomer.

#### **Thải trừ**

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hoá.

Thời gian bán thải trung bình của pregabalin là 6,3 giờ. Độ thanh thải huyết tương và độ thanh thải thận của pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine.

Cần phải chỉnh liều cho các bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc đang chạy thận nhân tạo (xem phần Liều dùng, cách dùng – Bảng 1).

#### **Tính tuyến tính/không tuyến tính**

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo hàng ngày. Giữa các đối tượng có sự biến thiên dược động học thấp (< 20%). Dược động học đa liều có thể dự đoán được từ dữ liệu đơn liều. Do đó, không cần theo dõi định kỳ nồng độ pregabalin trong huyết tương.

#### **Giới tính**

Các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy giới tính không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào đến nồng độ pregabalin trong huyết tương.

#### **Suy thận**

Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine. Ngoài ra, pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương bằng chạy thận nhân tạo (sau 4 giờ chạy thận nhân tạo, nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Do thải trừ qua thận là con đường thải trừ chính nên cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận và dùng liều bổ sung sau khi chạy thận nhân tạo (xem phần Liều dùng, cách dùng – Bảng 1).

#### **Suy gan**

Không có nghiên cứu dược động học cụ thể nào được tiến hành trên bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan. Vì pregabalin không chuyển hóa đáng kể và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hoá nên chức năng gan bị suy giảm sẽ không làm thay đổi đáng kể nồng độ pregabalin trong huyết tương.

#### **Trẻ em**

Dược động học của pregabalin được đánh giá trên bệnh nhi bị động kinh (nhóm tuổi: 1 đến 23 tháng, 2 đến 6 tuổi, 7 đến 11 tuổi và 12 đến 16 tuổi) ở các mức liều 2,5; 5; 10 và 15 mg/kg/ngày trong một nghiên cứu dược động học và dung nạp thuốc.

Sau khi bệnh nhi uống pregabalin trong tình trạng đói, nhìn chung, thời gian đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương là như nhau ở tất cả các nhóm tuổi, từ 0,5 giờ đến 2 giờ sau khi dùng thuốc.

Các thông số  $C_{max}$  và AUC của pregabalin tăng tuyến tính khi tăng liều trong mỗi nhóm tuổi. Thông số AUC thấp hơn 30% ở bệnh nhi có cân nặng dưới 30 kg do độ thanh thải được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể tăng 43% ở những bệnh nhi này so với bệnh nhi có cân nặng  $\geq$  30 kg.

Thời gian bán hủy cuối cùng của pregabalin trung bình khoảng 3 đến 4 giờ ở bệnh nhi từ 6 tuổi trở lên và 4 đến 6 giờ ở những bệnh nhi từ 7 tuổi trở lên.

Phân tích dược động học dân số cho thấy độ thanh thải creatinine là một đồng biến đáng kể của độ thanh thải pregabalin đường uống, trọng lượng cơ thể là một đồng biến đáng kể của sự phân bố pregabalin đường uống, và những mối quan hệ này là tương tự ở bệnh nhi và bệnh nhân người lớn.

Chưa có nghiên cứu về dược động học của pregabalin ở bệnh nhân dưới 3 tháng tuổi (*xem phần Liều dùng, cách dùng; Tác dụng không mong muốn của thuốc và Dược lực học*).

#### *Người cao tuổi*

Độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi càng cao. Sự giảm độ thanh thải pregabalin đường uống thống nhất với sự giảm độ thanh thải creatinine khi tuổi càng cao. Cần giảm liều pregabalin ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương do tuổi tác (*xem phần Liều dùng, cách dùng – Bảng 1*).

#### *Phụ nữ cho con bú*

Dược động học của pregabalin 150 mg dùng 12 giờ/lần (liều 300 mg mỗi ngày) đã được đánh giá ở 10 người phụ nữ đang có tiết sữa ít nhất 12 tuần sau khi sinh. Sự tiết sữa ít hoặc không ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được bài tiết vào sữa với nồng độ ổn định trung bình khoảng 76% so với nồng độ thuốc trong huyết tương của người mẹ. Liều trẻ sơ sinh ước tính từ sữa mẹ (giả sử mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 ml/kg/ngày) của người mẹ uống 300 mg/ngày hoặc liều tối đa 600 mg/ngày sẽ lần lượt là 0,31 hoặc 0,62 mg/kg/ngày. Liều ước tính này khoảng 7% tổng liều hàng ngày của mẹ tính theo mg/kg.

### **CÁC DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG**

Trong các nghiên cứu thông thường về an toàn dược lý trên động vật, pregabalin được dung nạp tốt ở liều điều trị. Trong các nghiên cứu về độc tính với liều nhắc lại trên chuột cống và khỉ, đã quan sát thấy các ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, bao gồm giảm vận động, tăng vận động và mất khả năng điều hòa cơ. Thường quan sát thấy hiện tượng tăng tỷ lệ teo võng mạc ở chuột cống già bạch tạng sau khi dùng pregabalin dài hạn ở liều  $\geq 5$  lần liều trung bình cho người ở liều lâm sàng khuyến cáo tối đa.

#### **Khả năng gây quái thai**

Pregabalin không gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ. Độc tính cho thai nhi ở chuột cống và thỏ chỉ xảy ra ở khi dùng liều cao hơn liều sử dụng trên người. Trong các nghiên cứu độc tính trước/sau khi sinh, pregabalin gây độc tính phát triển trên con non của chuột cống ở liều  $> 2$  lần liều khuyến cáo tối đa trên người.

#### **Khả năng gây đột biến gen**

Pregabalin không gây đột biến cho gen dựa trên các xét nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

#### **Khả năng gây ung thư**

Các nghiên cứu hai năm về khả năng gây ung thư của pregabalin được tiến hành trên chuột nhắt và chuột cống. Không phát hiện được khối u nào trên chuột cống dùng liều gấp 24 lần liều trung bình trên người với liều lâm sàng khuyến cáo tối đa là 600 mg/ngày. Ở chuột nhắt với liều dùng tương tự liều dùng trung bình trên người, không thấy tăng tỷ lệ hình thành khối u, nhưng có ghi nhận tăng tỷ lệ u mạch máu (haemangiosarcoma) ở liều dùng cao hơn. Cơ chế không gây đột biến gen của sự hình thành khối u do pregabalin gây ra trên chuột nhắt liên quan đến các thay đổi về tiểu cầu và đi liền với tăng sinh tế bào nội mạc. Các thay đổi về tiểu cầu không xuất hiện ở chuột cống và người theo dữ liệu lâm sàng ngắn hạn hoặc kéo dài có giới hạn. Không có bằng chứng nào về các nguy cơ trên người.

Ở chuột cống chưa trưởng thành, các loại độc tính không khác nhau về chất so với ở chuột trưởng thành. Tuy nhiên, chuột cống chưa trưởng thành nhạy cảm hơn. Ở liều điều trị, có các dấu hiệu lâm sàng của hệ thần kinh trung ương (CNS) là tăng hoạt động và nghiêng răng và một

số thay đổi về tăng trưởng (ức chế tăng cân nhất thời). Các tác dụng trên chu kỳ động dục quan sát thấy ở liều cao gấp 5 lần liều có tác dụng điều trị ở người. Quan sát thấy các tác động đến hành vi thần kinh/nhân thức ở chuột cống chưa trưởng thành 1-2 tuần sau khi dùng liều > 2 lần (phản xạ giật mình với âm thanh) hoặc > 5 lần (khả năng tiếp thu/trí nhớ) liều có tác dụng điều trị trên người. Quan sát thấy giảm phản xạ giật mình với âm thanh ở chuột cống chưa trưởng thành 1-2 tuần sau khi dùng liều > 2 lần liều có tác dụng điều trị ở người. 9 tuần sau khi dùng thuốc, không còn thấy các tác động này nữa.

#### **QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 1 vỉ x 10 viên nang cứng

Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng

Hộp 5 vỉ x 10 viên nang cứng

#### **ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC**

**Bảo quản:** Ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

**Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc khi quá hạn dùng.

**Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS

**TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM OPV**

Số 27, Đường 3A, Khu Công Nghiệp Biên Hòa II, Phường An Bình, Thành phố Biên Hòa, Tỉnh Đồng Nai.

ĐT: (0251) 3992999

Fax: (0251) 3892344

